



PCT
WELTORGANISATION
INTERNATIONALE ANMELDUNG VER
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT

WO 9602249A1

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/435, 31/44, 31/445	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/02249 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)
--	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP95/02783**

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 25 145.9 15. Juli 1994 (15.07.94) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLEND AHL, Beate
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg
21, D-64297 Darmstadt (DE). RENDENBACH-MÜLLER,
Beatrice [DE/DE]; Portugieserweg 13, D-67435 Neustadt
(DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Neckarbaum 28, D-69123
Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse
129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-
Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Duden-
hofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113,
D-67122 Altrip (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reistötter, Kinzebach
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR,
MX, NO, RU, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH,
DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

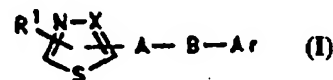
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: USE OF THIAZOLE AND THIADIAZOLE COMPOUNDS AS D3 DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THIAZOL- UND THIADIAZOLVERBINDUNGEN ALS D3 DOPAMINREZEPTORLIGAND

(57) Abstract

The use is disclosed of thiazole and thiadiazole compounds having the formula (I), in which R¹, A, B and Ar have the meanings given in the description. These compounds have a high affinity to the dopamine D₃ receptor and are therefore useful for treating diseases of the central nervous system.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel (I), worin R¹, A, B, und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems brauchbar.

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 44 25 145 A 1

21 Aktenzeichen: P 44 25 145.9
22 Anmeldetag: 15. 7. 94
43 Offenlegungstag: 18. 1. 96

51 Int. Cl.⁶:
C 07 D 285/12
A 61 K 31/495
C 07 D 285/125
C 07 D 285/135
C 07 D 401/14
C 07 D 277/36
// C07D 521/00
(C07D 285/12, 211:14)
(C07D 285/12,
211:70)C07D 213/14,
239/26, 251/12

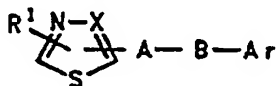
DE 44 25 145 A 1

71 Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE
74 Vertreter:
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

72 Erfinder:
Hellendahl, Beate, Dr., 67105 Schifferstadt, DE;
Lansky, Annegret, Dr., 64297 Darmstadt, DE;
Rendenbach-Müller, Beatrice, Dr., 67435 Neustadt,
DE; Bach, Alfred, Dr., 69123 Heidelberg, DE; Unger,
Liliane, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE; Teschendorf,
Hans-Jürgen, Dr.med., 67373 Dudenhofen, DE;
Wicke, Carsten, Dr., 67122 Altrip, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen
57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von
Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der folgenden Formel:



worin R¹, A, B und Ar die in der Beschreibung angegebenen
Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen
besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor
und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen des
zentralen Nervensystems brauchbar.

DE 44 25 145 A 1

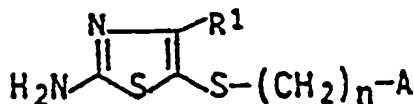
Die Erfindung betrifft die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. So beschreibt die US-A-4,074,049 Aminoalkylthiothiadiazole, die fungizide und Blutplättchen-aggregationshemmende Wirkung aufweisen. Die JP-A-2 153 276 beschreibt ähnliche Verbindungen, die zur Behandlung von Erkrankungen der Leber Verwendung finden.

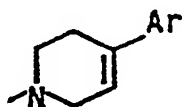
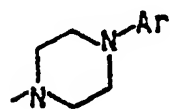
In der GB-A-1 053 085 werden Aminoalkylthiadiazole beschrieben, die antitussive, analgetische, antipyretische und hypoglykämische Wirkungen zeigen. In der US-A-3,717,651 sind 5-Mercapto-substituierte Thiazole beschrieben, welche herbizide Eigenschaften besitzen.

Die WO 89/11 476 beschreibt substituierte 2-Aminothiazole als dopaminerge Mittel, die unter anderem zur Behandlung von Psychosen und Erkrankungen des ZNS brauchbar sind.

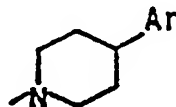
Die WO 92/22 540 beschreibt aminoalkylsubstituierte 5-Mercaptothiazole der Formel:



worin R¹ für H, C₁–C₅-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl steht; n für 2 bis 6 steht; und A für



oder



steht, wobei Ar für einen gegebenenfalls einfach durch C₁–C₅-Alkyl, C₁–C₅-Alkoxy, Amino, Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl oder Cyano substituierten Phenylring, einen Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Thienylrest steht. Diese Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, z. B. Parkinsonismus, Schizophrenie, und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar.

Die WO 92/22 542 beschreibt die entsprechenden 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazolderivate, die ebenfalls zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar sind.

Die WO 92/22 541 beschreibt entsprechende 2-Amino-1,3,4-thiadiazolderivate, wobei die Alkylenkette nicht über ein Schwefelatom, sondern direkt an den Thiadiazolrest gebunden ist. Auch diese Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar.

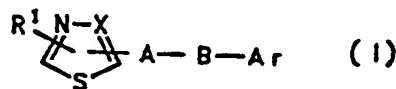
Die WO 93/21 179 beschreibt 1-Aryl-4-(ω-amido-1-alkyl und ω-imido-1-alkyl)piperazin-Verbindungen. Diese Verbindungen stellen Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten und 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten dar. Sie sind als antipsychotische Mittel, beispielsweise zur Behandlung von Schizophrenie, brauchbar.

Bei den oben beschriebenen Verbindungen des Standes der Technik handelt es sich um D₂-Rezeptoragonisten bzw. -antagonisten.

Die klassischen Neuroleptika sind D₂-Antagonisten und mit unerwünschten Nebenwirkungen behaftet. Mit selektiven D₃-Liganden sollte es jedoch möglich sein, regioselektiv im limbischen System anzugreifen und somit zu nebenwirkungsärmeren Antipsychotika zu gelangen (siehe WO 92/12 134 und Sokoloff et al. Clinical Neuropharmacology Vol. 16, 295–314, 1993).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

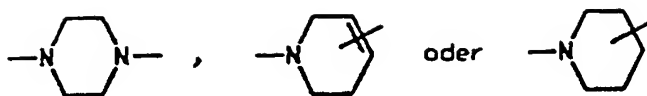
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte C₁–C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO, oder einer Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



R^1 für H, Halogen, CN, CO_2R^2 , NR^2R^3 , CF_3 oder $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

R^2 für H oder $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

R^3 die für R^2 angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR^2 oder CO_2R^2 steht;

X für N oder CR^4 steht, wobei R^4 für H, $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist; oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkoxy}$ substituiert ist, steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten (Y und/oder Z) aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, OR^3 , $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, CN, CO_2R^2 , NO_2 , SO_2R^2 , SO_3R^2 , NR^2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, SR^2 , CF_3 , CHF_2 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, $\text{OC}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, OH, NO_2 oder CF_3 und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

sowie der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

Bei den erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin- D_3 -Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D_2 -Rezeptor nebenwirkungsärmer als klassische Neuroleptika sind. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z. B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen und Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und $\text{OC}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl etc.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 12 Kohlenstoffatomen und insbesondere 7 bis 12 Kohlenstoffatomen.

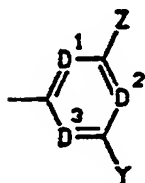
Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann — ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung — in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein so, daß sie die Kette mit dem Thiazol- oder Thiadiazolrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

Halogen bedeutet F, Cl, Br, I und insbesondere F, Cl, Br.

Vorzugsweise steht R^1 für H oder NR^2R^3 , wobei R^2 und R^3 unabhängig voneinander für H oder $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$ stehen.

Vorzugsweise sind y und Z ausgewählt unter Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , $\text{C}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, SR^2 und $\text{OC}_1\text{—C}_8\text{-Alkyl}$, wobei R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt.

Ar weist vorzugsweise mindestens einen Substituenten auf und steht insbesondere für



worin D^1 , D^2 und D^3 unabhängig voneinander für CH oder N stehen und Y und Z für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

Vorzugsweise stehen D^1 , D^2 und D^3 für CH oder D^1 für N und D^2 und D^3 für CH. Wenn Y oder Z für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring stehen, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

Wenn X und/oder y für einen carbocyclischen Rest stehen, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, steht Ar insbesondere für einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinolin, Indol-, Dihydroin-

dol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C₃–C₁₂-Alkylen steht, das ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und gegebenenfalls eine Doppel- oder eine Dreifachbindung umfaßt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin

R¹ für H oder NR²R³ steht, wobei R² und R³ unabhängig voneinander für H oder C₁–C₈-Alkyl stehen,

R⁴ für H oder C₁–C₈-Alkyl;

A für C₃–C₁₂-Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Schwefelatom und gegebenenfalls eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt;

Ar für Phenyl oder Pyridyl steht;

Y und Z unabhängig voneinander für H, C₁–C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁–C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, Hal, NO₂, CN, OR³, NR²R³, wobei R³ die für R² angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR² oder CO₂R² steht, oder SR³ stehen, wobei R³ für H oder C₁–C₈-Alkyl oder Phenyl steht.

Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel I, worin

B für



steht,

Ar für Phenyl oder Pyridyl steht und

Y und Z sich in 3-Stellung bzw. 5-Stellung der Phenylgruppe befinden und unabhängig voneinander für H, C₁–C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃, CN oder NO₂ stehen.

Insbesondere bevorzugt steht Y für CF₃, CHF₂ oder C₁–C₈-Alkyl, insbesondere C₂–C₄-Alkyl und Z für H oder C₁–C₈-Alkyl, insbesondere C₂–C₄-Alkyl.

Wenn Z und/oder Y für C₁–C₈-Alkyl stehen, ist eine verzweigte Gruppe, insbesondere die Isopropyl- oder t-Butylgruppe bevorzugt.

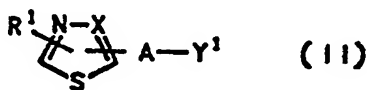
Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I, worin A für eine geradkettige oder verzweigte C₇–C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO oder einer Doppel- oder Dreifachbindung, und R¹, R³, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

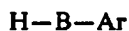
Die Verbindungen der Formeln I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I kann analog zu dem eingangs erwähnten Stand der Technik und zwar dadurch, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



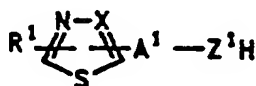
worin Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:



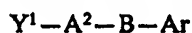
umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

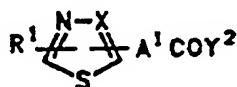
a) einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:



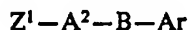
worin Z¹ für O, S oder NR³ steht und A¹ für C₀–C₁₈-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



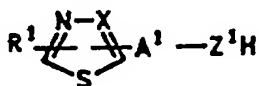
- worin Y¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A² für C₁—C₁₈-Alkylen steht, wobei A¹ und A² zusammen 7 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;
- iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR³ umfaßt:
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



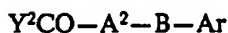
worin Y² für OH, OC₁—C₄-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



- worin A² die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z¹ für OH oder NHR³ steht, umsetzt,
- iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR³CO umfaßt:
- a) eine Verbindung der Formel IV



worin Z¹ für O oder NR³ steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A² und Y² die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei R¹, R², A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

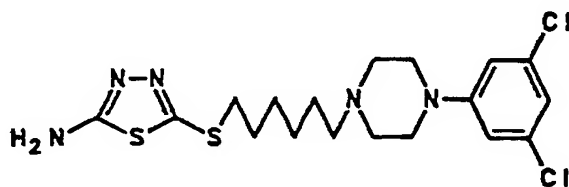
Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1



a) 2-Amino-5-(6-chlorohexylmercapto)-1,3,4-thiadiazol

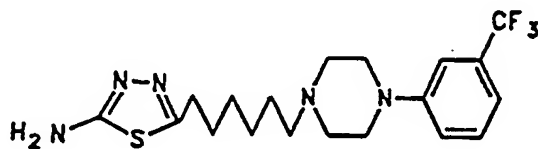
5 g 2-Amino-mercapto-1,3,4-thiadiazol, 7,5 g 1,6-Bromchlorhexan und 4,07 g Triethylamin wurden in 100 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt, das Filtrat eingengt, der verbleibende Rückstand mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Es verbleiben 8,2 g (91% Ausbeute) Produkt.

b) 2-Amino-5-(6-(3,5-dichlorphenylpiperazinyl)hexylmercapto)-1,3,4-thiadiazol

2,2 g Produkt aus 1a), 2,08 g 3,5-Dichlorphenylpiperazin und 1 g Triethylamin wurden in 4 ml DMF 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, 3mal mit Methylchlorid extrahiert, über

MgSO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel: CH₂Cl/CH₃OH = 9/1). Man erhielt 1,0 g (Δ 25% Ausbeute) Produkt. Smp.: 130° C.

Beispiel 2

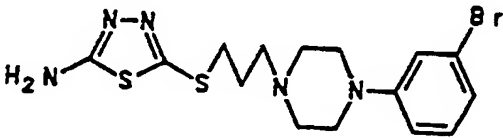
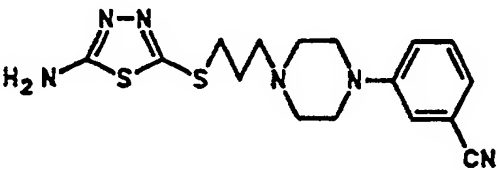
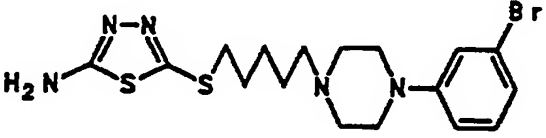
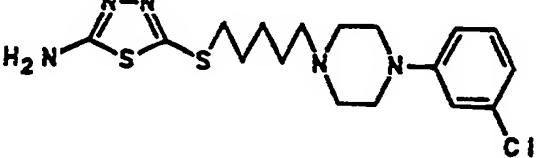


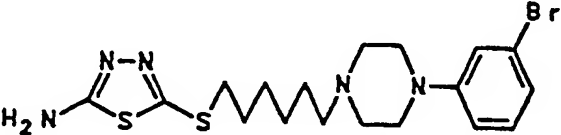
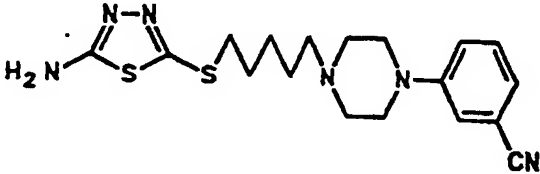
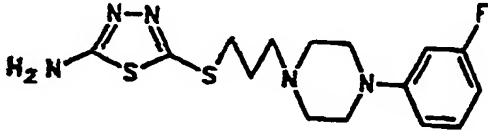

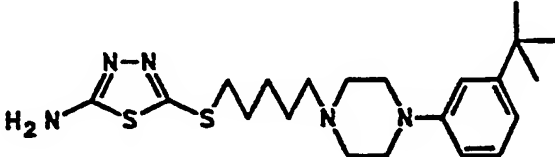
a) 5-Amino-2-(6-bromhexyl)-1,3,4-thiadiazol

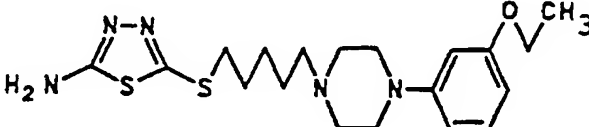
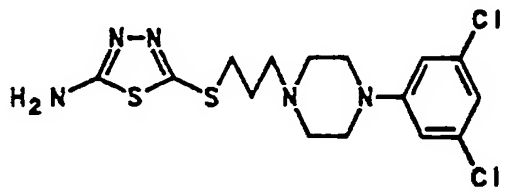
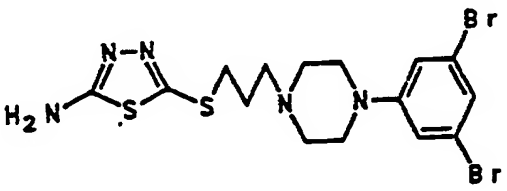
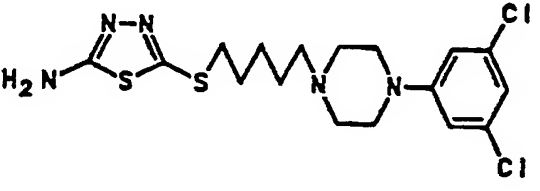
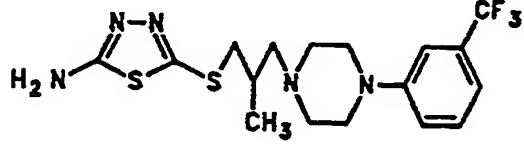
5 g 7-Bromheptansäure und 2,17 g Thiosemicarbazid wurden in 50 ml Dioxan bei 90°C vorgelegt und bei dieser Temperatur 4,0 g POCl₃ zugetropft. Anschließend wurde 1 Stunde bei 90°C geführt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Man erhielt 6,1 g (Δ 96% Ausbeute) Produkt als Rückstand.

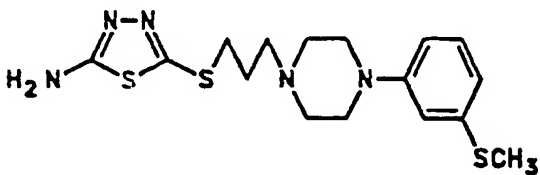
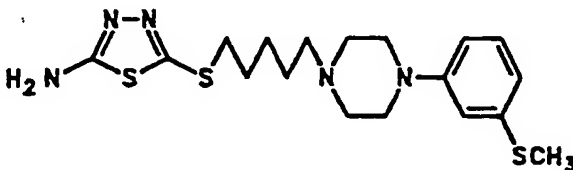
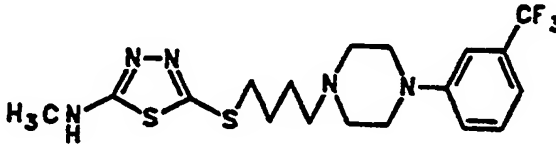
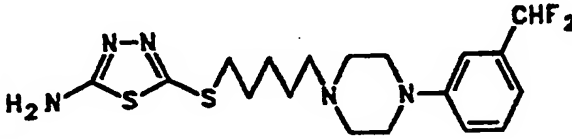
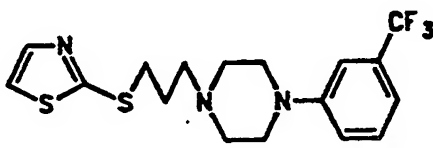
b) 2,5 g Produkt 2a), 2,18 g m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,92 g Triethylamin wurden in 3 ml DMF 1 Stunde bei 100°C geführt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 1b). Man erhielt 1,4 g (Δ 36% Ausbeute) Produkt.
Smp.: 134—136° C.

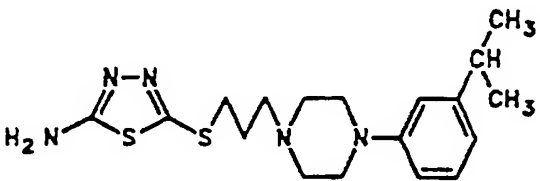
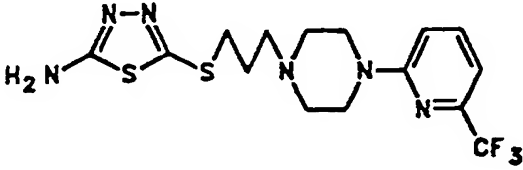
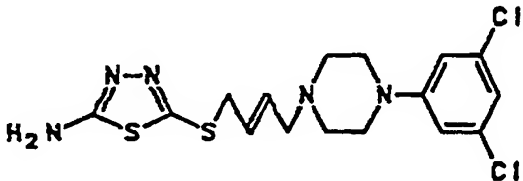
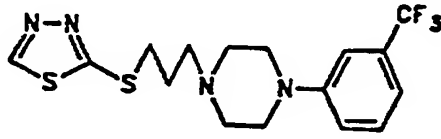
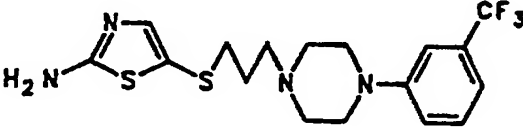
In analoger Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:


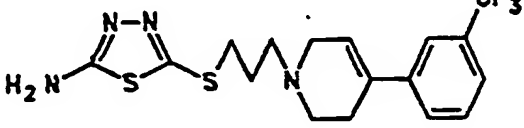
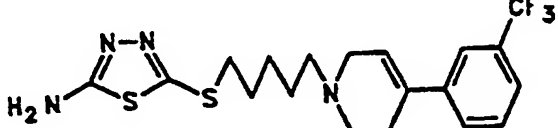
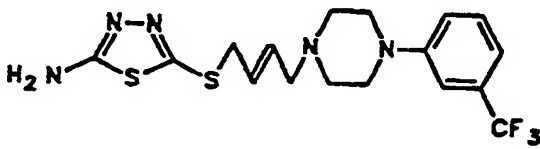
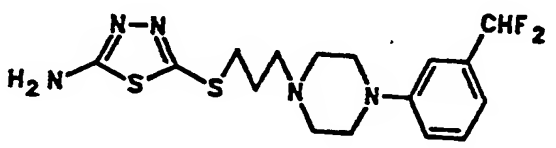
Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR [δ ,ppm] Smp. [$^{\circ}$ C]
3		1,8(2H);2,4(6H);3,08(2H); 3,13(4H);6,9(2H);7,05(1H); 7,12(1H);7,3(2H)
4		1,8(2H);2,43(6H); 3,1(2H);3,18(4H); 7,1(1H);7,25(4H); 7,35(1H)
5		191 - 194
6		140 - 143

7		117- 119
8		1,5(4H);1,8(2H); 2,4(2H);2,6(4H); 3,18(2H);3,22(4H); 5,1(2H);7,1(3H); 7,3(1H)
9		1,8(2H);2,45(6H); 3,1(2H);3,15(4H); 6,55(1H);6,75(2H); 7,2(1H);7,3(2H)
10		1,25(3H);1,5(4H); 1,78(2H); 2,4(2H); 2,6(6H); 3,2(6H); 5,1(2H); 6,75(3H); 7,2(1H)
11		1,3(9H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(6H); 5,25(2H); 6,75(1H); 6,95(1H); 7,0(1H); 7,21(1H)


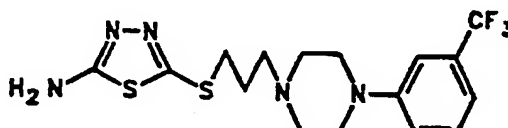

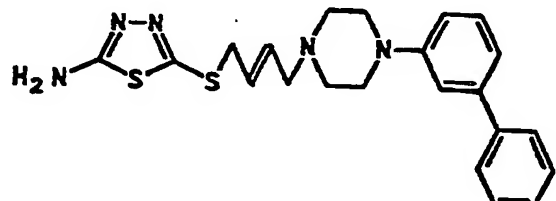
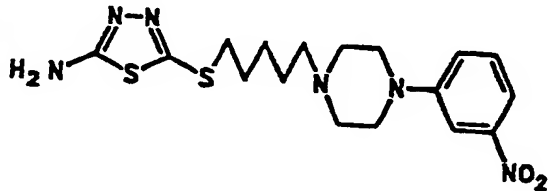
12		1,4(3H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,35(2H); 2,55(4H); 3,18(6H); 4,0(2H); 5,2(2H); 6,4(1H); 6,48(1H); 6,53(1H); 7,15(1H)
13		1,82 (2H);2,45(6H); 3,1(2H);3,2(4H); 6,85(1H);6,95(2H); 7,3(2H)
14		146-149
15		1,4(4H); 1,65(2H); 2,25(2H); 2,4(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 6,82(1H); 6,95(2H); 7,3(2H)
16		96 - 110

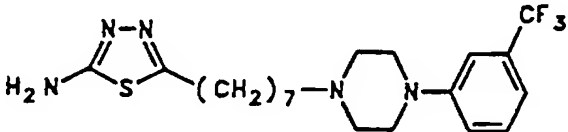
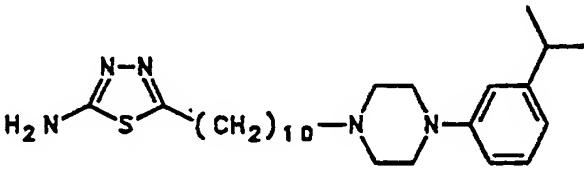
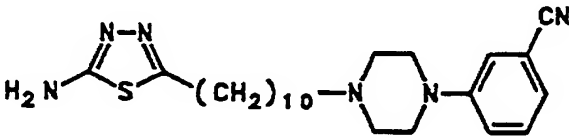
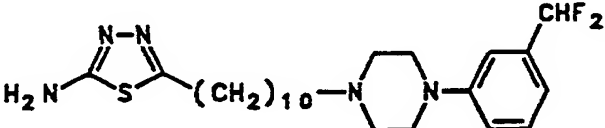
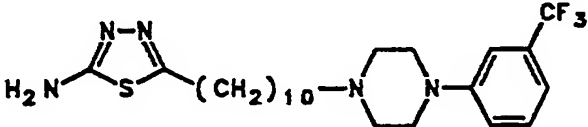
17		2,0(2H); 2,48(3H); 2,51(2H);2,58(4H); 3,2(6H); 5,38 (2H); 6,75(2H); 6,82(1H); 7,17(1H)
18		1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,48(3H); 2,6(4H); 3,15(6H);5,2(2H); 6,75(2H); 6,82(1H); 7,2(1H)
19		1,7(2H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H);3,05(3H); 3,15(2H); 3,22(4H); 5,7(1H); 7,1(3H); 7,35(1H)
20		1,55(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(4H); 5,15(2H); 6,6(1H); 7,0(2H); 7,03(1H); 7,32(1H)
21		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,22(4H); 3,3(2H); 7,1(3H); 7,22(1H); 7,35(1H); 7,7(1H)

22		1,2(6H); 1,95(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 2,85(1H); 3,15(6H); 6,05(2H); 6,75(2H); 6,8(1H); 6,18(1H)
23		170 - 175
24		220 - 222 (Hydrochlorid)
25		2,08(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,25(4H); 3,45(2H); 7,1 (3H); 7,3(1H); 9,0(1H)
26		1,8(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 2,7(2H); 3,22(4H); 5,6(2H); 7,05(4H); 7,35(1H)

27		106 - 112
28		1,85(2H); 2,5(2H); 2,6(2H); 3,1(4H); 3,35(2H); 6,3(1H); 7,3(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
29		1,45(4H); 1,68(2H); 2,4(2H); 2,6(2H); 3,05(4H); 3,3(2H); 6,3(1H); 7,28(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
30		128 - 130 (Dihydrochlorid)
31		1,83(2H); 2,43(2H); 2,5(4H); 3,1(2H); 3,15(4H), 6,92(1H); 6,96(1H); 7,1(2H); 7,3(2H); 7,35(1H)

32		129 - 130
33		2,55(2H); 2,75(3H); 3,25(2H); 3,45(2H); 3,7(8H); 7,05(1H); 7,13(1H); 7,19(1H); 7,4(1H); (Dihydrochlorid)
34		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,05(3H); 3,2(6H); 7,1 (3H); 7,35(1H)
35		1,6(4H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,02(1H); 7,1(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)
36		1,45(4H); 1,65(2H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)

37		120
38		188 - 190 (Trihydrochlorid)
39		107 - 110
40		131 - 132
41		134 - 135

42		108-109
43		140-141
44		137-139
45		127-130
46		139-142

Beispiele für galenische Applikationsformen

A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg Substanz des Beispiels 1
120 mg Maisstärke
13,5 mg Gelatine

45 mg Milchzucker
 2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
 6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister)

B) Dragees

20 mg Substanz des Beispiels 4
 60 mg Kernmasse
 70 mg Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60 : 40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Kalk.

Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Biologische Untersuchungen

Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Bindungstests

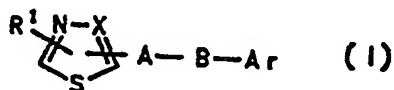
Für den D₃-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 µM Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10⁶ Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM ¹²⁵Ijodsulprid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶ M Spiperon bestimmt.

Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesem Test sehr gute Affinitäten zum D₃-Rezeptor bei guten Selektivitäten gegenüber dem D₂-Rezeptor.

Patentansprüche

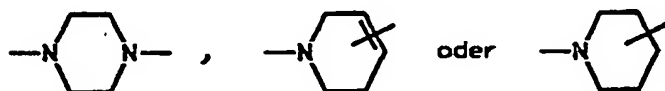
1. Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte C₁—C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO, oder einer Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



R¹ für H, Halogen, CN, CO₂R², NR²R³, CF₃ oder C₁—C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁—C₈-Al-

kyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R² für H oder C₁–C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁–C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

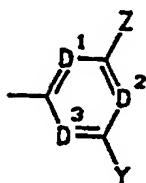
R³ die für R² angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR² oder CO₂R² steht;

X für N oder CR⁴ steht, wobei R⁴ für H, C₁–C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁–C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, CF₃, C₁–C₈-Alkyl oder C₁–C₈-Alkoxy substituiert ist, steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten (Y und/oder Z) aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, OR³, C₁–C₈-Alkyl, Halogen, CN, CO₂R², NO₂, SO₂R², SO₃R², NR²R³, SO₂NR²R³, SR², CF₃, CHF₂, Phenyl, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C₁–C₈-Alkyl, Halogen, OC₁–C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I, worin A für C₃–C₁₄-Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und gegebenenfalls eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für



steht, wobei

D¹, D², und D³ unabhängig voneinander für CH oder N stehen und Y und Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen stehen.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von Verbindungen der Formel I, worin

R¹ für H oder NR²R³ steht, wobei R² und R³ unabhängig voneinander für H oder C₁–C₈-Alkyl stehen,

R⁴ für H oder C₁–C₈-Alkyl steht, wenn X für CR⁴ steht,

A für C₃–C₁₂-Alkylen steht, das ein Schwefelatom und gegebenenfalls eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt;

Ar für Phenyl oder Pyridyl steht;

Y und Z unabhängig voneinander für H, C₁–C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁–C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, Hal, NO₂, CN, OR³ oder SR² steht, wobei R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen der Formel I, worin

B für



steht,

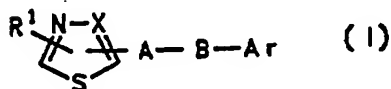
Ar für Phenyl oder Pyridyl steht und

Y und Z sich in 3-Stellung der Phenylgruppe befinden und unabhängig voneinander für H, C₁–C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃, CN oder NO₂ stehen.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei

Y für CF₃, CHF₂ oder C₁–C₈-Alkyl steht und Z für H oder C₁–C₈-Alkyl steht.

7. Verbindungen der Formel I:

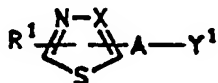


worin A für eine geradkettige oder verzweigte C₇–C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO oder einer Doppel- oder Dreifachbindung, und R¹, R³, B und Ar die in den Ansprüchen 1 und 3 bis 6 angegebenen Bedeutungen

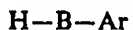
besitzen.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



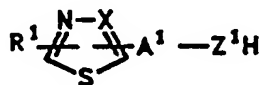
worin Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:



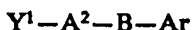
umsetzt;

ii) zur Herstellung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

a) einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:



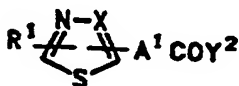
worin Z¹ für O, S oder NR³ steht und A¹ für C₀—C₁₈-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



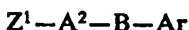
worin Y¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A² für C₁—C₁₈-Alkylen steht, wobei A¹ und A² zusammen 7 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR³ umfaßt

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



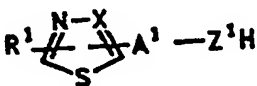
worin Y² für OH, OC₁—C₄-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



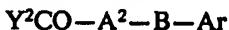
worin A² die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z¹ für OH oder NHR³ steht, umsetzt,

iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR³CO umfaßt

a) eine Verbindung der Formel IV



worin Z¹ für O oder NR³ steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A² und Y² die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei R¹, R², A, B und Ar die in Anspruch 7 angegebenen Bedeutungen besitzen.

9. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 7, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.